

РЕГУЛЯТОРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕАЛИЗАЦИИ БИОЛОГИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ ПРОЛАКТИНА (обзор литературы)

И.И. Ступак, И.В. Лахно¹

Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

¹Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Украина

РЕЗЮМЕ

Рассмотрены основные процессы нейро-гуморальной регуляции синтеза и секреции гормона лактации пролактина. Сделано предположение о перспективности изучения биоэлементного обмена для оптимизации методов профилактики и лечения послеродовой гипогалактии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: пролактин, регуляторные механизмы, лактация, гипогалактия

Лактация в послеродовом периоде является созданным природой уникальным феноменом, обеспечивающим необходимым ребенку в первые месяцы жизни питанием. К сожалению, несмотря на значительные успехи в профилактике и лечении гипогалактии, проблема недостаточной продукции грудного молока остается одной из наиболее важных в современном акушерстве. Многие патологические состояния и осложнения беременности и родов могут приводить к гипогалактии, экстраполируя свое влияние на здоровье новорожденного. Известно, что при пониженной лактации у новорожденных развивается гипернатриемическая дегидратация [4, 10, 12, 13, 18].

Пролактин считается основным эндокринным фактором, влияющим на качество лактации. Для понимания базисных механизмов патогенеза гипогалактии необходимо рассмотреть физиологические механизмы, влияющие на синтез и секрецию пролактина.

К наиболее значимым физиологическим регуляторам продукции пролактина относятся: процесс грудного вскармливания, стресс и повышенный уровень половых стероидов (преимущественно эстрогенов). Эти стимулы достигают гипоталамуса, который в свою очередь вырабатывает множество пролактин-ингибирующих (ПИФ) и пролактин-релизинг-факторов (ПРФ) [1, 2, 8, 19]. Эстрогены подавляют синтез пролактина, а гиперпролактинемия блокирует биологические эффекты эстрогенов.

У млекопитающих гипоталамус осуществляет преимущественно ингибирующий контроль над гипофизарной продукцией пролактина. Прерывание связи между гипофизом и структурами медиобазального гипоталамуса (при повреждениях в области срединного возвышения либо перерезки ножки

гипофиза) сопровождается прогрессирующим подъемом уровня пролактинемии, достигающего плато через неделю после оперативного вмешательства. Гиперпролактинемия развивается также при трансплантации аденогипофиза в зоны, не имеющие сосудистой или нейрональной связи с гипоталамусом (например, под капсулу почки) [1, 14]. Кроме того, секреция гормона находится под влиянием ряда факторов, вырабатываемых непосредственно лактотрофами и другими питуицитами.

Еще в конце 40-х годов прошлого века было установлено участие адренергических медиаторов в освобождении из гипофиза гонадотропных гормонов. В последующем к этой проблеме неизменно сохраняется повышенный интерес. В настоящее время накоплен огромный экспериментальный и клинический материал свидетельствующий о том, что наряду с гипоталамическими релизинг-гормонами важную роль в регуляции тропных гормонов гипофиза играют катехол- и индоламиновые структуры головного мозга [2, 11]. В первую очередь, необходимо остановиться на метаболизме моноаминов. Гидроксирование молекулы фенил-ланина происходит с участием фермента фенилаланил-4-монооксигеназы.

Образующиеся тирозин последовательно превращается в 3,4-диоксифенилаланин (ДОФА), дофамин, надраиналин, адреналин. Эти этапы биосинтеза катехоламинов катализируются соответственно «цепочкой» ферментов: тирозин-3-монооксигеназа – декарбоксилаза ароматических L-аминокислот – дофамин-бета-монооксидаза – фенилэтанол-амин-N-метилтрансфераза. Для образования серотонина исходным субстратом является триптофан, который в результате реакции гидроксирования и декарбоксилирования превращается в 5-окситриптофан, а затем в конечный продукт 5-гидрокситриптамин

(серотонин) [3]. Тиреоидные гормоны ускоряют другую реакцию в указанном процессе: превращение ДОФА в дофамин. Нарушение этого превращения при дефиците тиреоидных гормонов может быть одной из причин развития гиперпролактинемии при гипотериозе [5].

Серотонинергические волокна обнаружены в аркуатном и супрахиазматическом ядрах, в преоптической и задней гипоталамической областях, в наружной зоне срединного возвышения. Путем изоляции гипоталамуса установлено, что норадренергические структуры располагаются в заднелатеральных от него зонах. Оттуда аксоны, несущие норадреналин, вступают в переднюю часть срединного возвышения и вместе с дофаминергическими терминалями образуют аксовазальные контакты на портальных капиллярах. Наряду с наличием норадреналина в нейрогемальной зоне срединного возвышения норадренергические структуры имеют функциональную связь практически со всеми ядрами гипоталамуса [8, 14].

Данные, свидетельствующие об участии моноаминов в регуляции тропных гормонов гипофиза, в частности гонадотропинов, получены во многих лабораториях мира, в разное время и разными методами [1, 7, 19]. Так обнаружено стимулирующее влияние норадреналина на секрецию ЛГ и ФСГ. Посредством внутривенного введения норадреналина вызвали овуляцию у андрогенстерильных самок, нормализовав тем самым половой цикл у бесплодных животных. Уменьшение содержания катехоламинов в гипоталамусе, вызванное введением резерпина или бета-метилтирозина, напротив, приводит к блокаде овуляции и псевдобеременности. Этот эффект, возможно, объясняется влиянием катехоламинов не только на секрецию ЛГ и ФСГ, но и на секрецию пролактина [5, 6]. Норадреналин, введенный в полость III желудочка, способен индуцировать повышение содержания ЛГ в крови даже у животных, которые перед опытом получали высокую дозу эстрогенов. Дофамин в идентичных условиях блокирует стимулирующее влияние высоких доз норадреналина на освобождение ЛГ из аденогипофиза [7, 8, 9].

Раньше предполагали, что из всех моноаминов дофамин является самым мощным стимулятором освобождения ЛГ из гипофиза. По данным исследователей у крыс дофаминергическая система гипоталамуса участвует в регуляции овуляторного выброса

ЛГ, при этом действие дофамина на гонадотропную функцию определяется уровнем эстрогенов в периферической крови [1, 3]. Однако основной дофаминергической функцией гипоталамуса является ингибирующий контроль секреции пролактина. Влияние дофамина на секрецию гонадотропных гормонов у человека изучено недостаточно. В последние годы накопились клинические наблюдения за лечеными бромкриптином больными с гиперпролактинемическим гипогонадизмом, позволяющие допустить, что дофамин может играть существенную роль в реализации позитивного “feed-back” механизма по оси эстрогены – ЛГ, а также обеспечивать восстановление спонтанной импульсной секреции ЛГ [3]. Наряду с адренергическим контролем регуляция гонадотропных функций гипофиза осуществляется и со стороны холинергических структур ЦНС. Так, холинолитические средства, в частности атропин, блокируют овуляцию. Ацетилхолин, пилокарпин и физостигмин вызывают значительное снижения уровня пролактина [11].

Совместно с дофамином и рядом других факторов кальцитонин оказывает тоническое ингибирующее воздействие на секрецию пролактина. Помимо прямого влияния на лактотрофы, кальцитонин уменьшает уровень пролактина вследствие активации ТИДН (тубероинфундибулярные дофаминергические нейроны) [20].

Эндогенные опиоиды и опиатные агонисты подавляют активность ТИДН предположительно за счет активации опиатных рецепторов, что приводит к гиперсекреции пролактина в условиях стресса. Длительное повышение уровня глюкокортикоидов при хронической активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси уменьшает степень воздействия опиоидов на активность ТИДН и секрецию пролактина [1, 19].

Гиперпролактинемия, обусловленная беременностью, приводит к повышенной экспрессии гена энкефалинов в ТИДН. Индуцированное гиперпролактинемией уменьшение секреции гонадотропинов также опосредуется эндогенными опиоидами [16].

Ангиотензин II (АТ II) принимает участие в физиологической регуляции секреции пролактина и на гипоталамическом, и на гипофизарном уровне. Введение АТ II в питуициты оказывает более выраженное и селективное влияние на продукцию пролактина по сравнению с эффектом тиролиберина. Предполагается, что роль ангиотензиновой системы в гипоталамусе

заключается в ограничении гиперпродукции пролактина в ответ на стимулы окружающей среды и эндогенные стимуляторы. Гипоталамические рецепторы ангиотензина II, располагающиеся на ТИДН, могут участвовать в механизмах обратной связи между овариальными стероидами и пролактином [2].

Эндогенный гистамин оказывает стимулирующее влияние на секрецию пролактина посредством активации H₂-рецепторов. Поскольку в данном случае гиперпродукция пролактина совпадает с уменьшением концентрации дофамина в портальной крови, не исключено, что именно ТИДН гипоталамуса являются основными мишенями центральный гистаминергических влияний. Кроме того, гистамин через пресинаптический H₃-гистаминовый рецептор способен модулировать высвобождение вазопрессина, норадреналина, серотонина, эндогенных опиоидов и дофамина, каждый из которых вовлечен в контроль секреции пролактина. Подавление синтеза и высвобождения гистамина путем активации центральных пресинаптических H₃-рецепторов уменьшает стресс-индуцированную продукцию пролактина [1, 19].

Холинергическая стимуляция при системном и внутрижелудочковом введении холинергических агонистов вызывает уменьшение концентрации пролактина. Более того, холинергические агонисты (никотиновые и, в меньшей степени, мускариновые) устраняют гиперпродукцию гормона, индуцированную кормлением грудью. В целом предполагается, что подавляющий эффект ацетилхолина и его агонистов опосредуется через стимуляцию ТИДН. Эта версия основывается на том, что агонисты ацетилхолина способны предотвращать гиперпролактинемия, развивающуюся при введении морфина и обусловленную повышением активности ТИДН [5].

Тиролиберин стимулирует секрецию тиреотропного гормона клетками гипофиза и высвобождение пролактина лактотрофами в дозозависимом количестве как в условиях *in vitro*, так и *in vivo*. Связавшись с рецептором, тиролиберин повышает внутриклеточное содержание ионов кальция в лактотрофах и усиливает экзоцитоз пролактина. Последние данные показали, что стимуляция экзоцитоза проходит в три строго определенных стадии. В течение первых 30 секунд тиролиберин транзиторно усиливает независимый от деполяризации мембраны и внеклеточного кальция экзоцитоз. После трех минут

экспозиции тиролиберин облегчает вызываемый деполяризацией экзоцитоз, подавляя в то же время потенциал-зависимый транспорт ионов кальция. А через 8 минут обусловленный деполяризацией экзоцитоз продолжает усиливаться за счет возрастания притока кальция. Кроме того, тиролиберин может контролировать секрецию пролактина, действуя на ЦНС. Центральное введение тиролиберина ингибирует секрецию пролактина, что, наиболее вероятно, осуществляется через стимуляцию ТИДН [1, 19].

Несмотря на наличие в аденогипофизе высокоаффинных рецепторов окситоцина, а также существование потенциального способа доставки окситоцина к лактотрофам (нейрогипофиз и аденогипофиз соединены короткими портальными сосудами), пролактин-высвобождающая способность окситоцина *in vitro* достаточно низкая. В связи с этим конкретная роль окситоцина как рилизинг-фактора требует дальнейшего изучения. Как нейротрансмиттер окситоцин может оказывать стимулирующий эффект на ТИДН [6, 15].

Нарушения нейроэндокринной регуляции водно-электролитного обмена могут сопровождаться изменением продукции пролактина. При экспериментальном несахарном диабете у лактирующих крыс, получавших экзогенный окситоцин, усиления секреции пролактина при вскармливании потомства не отмечено. В условиях *in vivo* аргинин-вазо-прессин индуцирует высвобождение пролактина. Кроме того, увеличение высвобождения пролактина из аденогипофиза отмечается под влиянием нейрофизина II – фрагмента молекулы превазопрессина [17, 19].

Ряд биологически активных пептидов семейства секретин/вазоинтестинальный полипептид (ВИП), таких как непосредственно ВИП, пептид гистидин-изолейцин и гипофизарный полипептид, активирующий аденилатциклазу (ГПААЦ), могут стимулировать высвобождение пролактина как *in vivo*, так и *in vitro* путем прямого воздействия на ВИП-рецепторы, располагающиеся в аденогипофизе [14, 15]. Эндогенные ВИП-подобные пептиды, вероятно, играют роль пролактин-рилизи-н-факторов. Пути передачи сигналов к лактотрофам осуществляются преимущественно через серотонинергические механизмы. Кроме того, по предварительным данным вазоинтестинальный полипептид может выступать в качестве аутокринного регулятора секреции пролактина и

непосредственно секретироваться лактотрофами. Подобно ВИП гистидин-изолейцин потенцирует высвобождение пролактина у крыс и в культуре клеток гипофиза. Стимулирующий эффект ГПААЦ на секрецию пролактина, возможно, обусловлен усилением экспрессии гена пролактина при участии протеинкиназы А. Помимо прямого влияния на лактотрофы, у ряда пептидов данного семейства существует гипоталамический путь воздействия на продукцию пролактина. При внутрижелудочковом введении как ГПААЦ, так и ВИП стимулируют активность ТИДН. Тем не менее эффекты этих пептидов на секрецию пролактина противоположны: ГПААЦ ее ингибирует, в то время как ВИП – стимулирует. Если механизм действия ГПААЦ вполне ясен, то в случае с ВИП существует добавочный, пока окончательно не установленный путь воздействия, который превосходит эффекты повышения содержания дофамина (например, увеличение продукции гипоталамических пролактин-релизинг-факторов) [10, 15, 17].

Субстанция Р и связанные с ней пептиды - нейрокинин А и нейрокинин В относятся к семейству тахикининов, основная физиологическая функция которых заключается в обеспечении процессов нейротрансмиссии. Предположительно, субстанция Р модулирует высвобождение пролактин-релизинговых и пролактин-ингибирующих факторов в срединном возвышении. При внутривенном либо внутрижелудочковом введении субстанции Р секреция пролактина увеличивается, хотя механизмы этого эффекта пока не установлены [1, 2, 19].

Галанин способен стимулировать секрецию пролактина в культуре клеток гипофиза и регулировать пролиферацию лактотрофов. Поскольку продукция галанина находится под контролем таких гипоталамических факторов как дофамин, соматостатин и тиролиберин, было предположено, что галанин функционально является гормоном аденогипофиза. Гиперпролактинемия

уменьшает содержание галанина, а также подавляет эстрадиол-индуцированную экспрессию гена галанина в гипофизе [15].

Присутствие нейропептида Y в тубероинфундибулярных нейронах и перипортальных нервных окончаниях показывает, что этот пептид может воздействовать на секрецию пролактина как путем модулирования пресинаптического высвобождения дофамина, так и влияя на его эффекты в гипофизе. Предполагается, что роль нейропептида Y, экспрессия которого в ТИДН повышается во время лактации, состоит в потенцировании эффектов дофамина на секрецию пролактина [3].

Соматостатин снижает базальную, а также индуцированную тиролиберин и ВИП секрецию пролактина *in vitro*. Сходное действие соматостатин и его аналоги проявляют и *in vivo*, хотя выраженность блокады секреции пролактина существенно меньше, чем продукции гормона роста. Чувствительность лактотрофов к соматостатину повышается при добавлении эстрадиола. Косвенно соматостатин может воздействовать на секрецию пролактина путем подавления синтеза и высвобождения галанина [11].

Таким образом, синтез и реализация биологических эффектов пролактина зависят от системы биогенных моноаминов, нейропептидов, стероидных гормонов и во многом определяется водно-электролитным балансом в организме. Последнее является важным обстоятельством, так как макроэлементный обмен при физиологической лактации и гипогалактии изучен недостаточно. Перспективным можно считать проведение исследований содержания биоэлементов в крови и грудном молоке родильниц. Это может послужить усовершенствованию профилактики и патогенетической терапии гипогалактии. Тем более, что подобное направление демонстрирует пример воздействия на эндокринную функцию матери, а точкой приложения становятся водно-электролитный обмен и прочие метаболические процессы новорожденного.

ЛИТЕРАТУРА

1. Йен С.С.К. Пролактин и репродуктивная функция человека. Репродуктивная эндокринология / Под ред. С.С.К. Йена, Р.Б. Джаффе. - М.: Медицина. - 1998. - С. 318-352.
2. Arbogast L.A., Voogt J.L. // *Endocrinology*. - 1997. - Vol. 138. - P. 3016-3023.
3. Ben-Jonathan J.V., Hnasko R. // *Endocr Rev.* - 2000. - Vol. 22. - № 6. - P. 724-763.
4. Dallard J.L., Auer C. // *Acad. of Breast-feeding Med. News and Views*. - 1999. - Vol. 5. - № 3. - P. 26.
5. Durham R.A., Johnson J.D., Eaton M.J. et al. // *Eur J Pharmacol.* - 1998. - Vol. 355. - P. 141-147.
6. Gaasenbeek M., Gellersff B., Di Mattia G.E. // *Mol Cell Endocrinol.* - 1999. - Vol. 152. - №1. - P. 147-159.
7. Gallo R.V., Moberg Gf. // *Endocrinology*. - 1997. - Vol. 100. - P. 945-954.
8. Gregerson K.A. / Eds. N.D. Horseman. - Boston: Kluwer. - 2001. - P. 45-61.

9. Hnasfo R., Khurana S., Sfuickleford N. et al. // Endocrinology. - 1997. - Vol. 138. - P. 5589-5596.
10. Kaplan J.A., Siegler R.W., Schmunk G.A. // Am. J. Forensic Med. Pathol. - 1998. - Vol.19. - P.19-22.
11. Kelly MA, Rubinstein M., Asa SL. et al. // Neuron. - 1997. - Vol. 19. - P. 103-113.
12. Livingstone V. // Med. North Am. - 1997. - Vol. 20. - № 3. - P. 42-47.
13. Lock M., Ray J.G. // CMAJ. - 1999. - Vol. 161. - № 3. - P. 249-253.
14. Nagy G.M., Demaria J.E., Freeman M.E. // Brain Res. - 1998. - Vol. 790. - P. 315-317.
15. Obdl F.Jr., Kacsos B., Bredow S. et al. // Brain Res. - 1997. - Vol. 755. - P. 130-136.
16. Rigg LA, Lein A, Yen S.S.C. // Am J Obstet Gynecol. - 1997. - Vol. 129. - P. 454-456.
17. Sassinjf F., Frantz A.G., Weitzman E.D., et al. // Science. - 1997. - Vol. 177. - P. 1205-1207.
18. Smith R.G. // Pediatr. Child. Health. - 1998. - Vol 3. - № 6. - P. 413-415.
19. Thorner M.O., Vance M.L., et al. Williams Textbook of Endocrmol. Philadelphia. - 1998. - P. 249-340.
20. Waldstreicher J., Duffy J.F. Brown E.N. et al. // J Clin Endocrinol Metab.- 1996. -Vol.81.- P. 1483-1487.

РЕГУЛЯТОРНІ МЕХАНІЗМИ РЕАЛІЗАЦІЇ БІОЛОГІЧНИХ ЕФЕКТІВ ПРОЛАКТИНА (огляд літератури)

І.І. Ступак, І.В. Лахно¹

Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна

¹Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

РЕЗЮМЕ

Розглянуто основні процеси нейро-гуморальної регуляції синтезу і секреції гормону лактації пролактину. Зроблено припущення про перспективність вивчення біоелементного обміну для оптимізації методів профілактики і лікування післяпологової гіпогалакції.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: пролактин, регуляторні механізми, лактація, гіпогалакція

REGULATORY MECHANISMS OF PROLACTIN BIOLOGICAL EFFECTS REALIZATION (review)

I.I. Stupak, I.V. Lakhno¹

The Medical Postgraduate Academy of Kharkov, Ukraine

V.N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

SUMMARY

The main processes of synthesis and secretion of prolactin as a basic lactation hormone are considered. The assumption about perspectives of bioelement exchange investigation for the optimization of preventive maintenance methods and treatment of hypohalactia is performed.

KEY WORDS: prolactin, regulatory mechanisms, lactation, hypogalactia